

# 白细胞介素-17 对坏死性小肠结肠炎早产儿病死率的预测价值

邱玉芬,高晓燕,冯琳,陆月合

(广西壮族自治区妇幼保健院厢竹院区新生儿科,南宁 530003)

**[摘要]** **目的** 评估监测循环血白细胞介素-17(IL-17)预测坏死性小肠结肠炎(NEC)早产儿 60 d 病死率的价值。**方法** 回顾性纳入 85 例外科( $n=35$ )或内科( $n=50$ )治疗的 NEC 新生儿。在诊断 NEC 及术前检测血清 IL-17 水平,评估其预测价值。**结果** 60 d 后病死率为 20%(17/85),其中 5 例(10%)为内科治疗组,12 例(34%)为外科治疗组。IL-17 与 30 d 后病死率显著相关( $OR\ 1.38;95\%CI:1.14\sim1.67;P=0.001$ )。外科治疗组术前 IL-17 水平( $27\sim7\ 500\text{ pg/mL}$ ,中位数 2 625 pg/mL)较内科治疗组(中位数 156 pg/mL)明显更高( $P<0.01$ )。内科治疗组和外科治疗组 NEC 在曲线下面积的区别为 0.82( $95\%CI:0.74\sim0.90$ ),IL-17 有检测意义的临界值为 1 783 pg/mL(敏感度为 90.5%,特异度为 59.2%)。**结论** 血清 IL-17 水平与 NEC 新生儿 60 d 病死率相关。

**[关键词]** 坏死性小肠结肠炎;白细胞介素-17;预后;病死率

**[中图分类号]** R516.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4666-03

## Value of interleukin-17 in predicting mortality rate of premature infants with necrotizing enterocolitis

Qiu Yufen, Gao Xiaoyan, Feng Lin, Lu Yuehe

(Department of Neonatology, Women and Children Health Care Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530003, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the value of monitoring circular blood interleukin(IL)-17 for predicting 60 d mortality rate in premature infants with necrotizing enterocolitis(NEC). **Methods** A total of 85 neonates with surgically or medically treated NEC were retrospectively included. Serum IL-17 level was detected in diagnosing NEC and before preparing operation for evaluating its predictive value. **Results** The mortality rate after 60 d was 20%(17/85), in which 5(10%) was in the medical treatment group and 12(34%) in the surgical treatment group. The IL-17 level was significantly correlated with mortality rate after 30 d [odds ratio ( $OR$ ):1.38;  $CI$ :1.14-1.67;  $P=0.001$ ]. The preoperative IL-17 level in the surgical treatment group was 27-7 500 pg/mL (median 2 625 pg/mL), which was significantly higher than mean 156 pg/mL in the medical treatment group. The difference in the area under curve(AUC) between the medical treatment group and surgical treatment group was 0.82( $CI$ :0.74-0.90). The critical value of IL-17 for detection significance was 1 783 pg/mL (sensitivity was 90.5%, specificity was 59.2%). **Conclusion** Serum IL-17 level is correlated with the mortality rate after 60 d.

**[Key words]** necrotizing enterocolitis; interleukin-17; prognosis; mortality

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿重症监护病房病死率及伤残率较高的一种疾病,约 5% 早产儿罹患此病<sup>[1]</sup>。尽管近年诊疗水平不断提高,但据报道该病病死率仍约为 15%~30%<sup>[2]</sup>。约半数患儿需手术治疗,在手术患儿中,病死率更是高达约 60%<sup>[3]</sup>。目前对该病的发病机制及病因了解仍较有限,且该病诸多症状体征及一些炎性指标、影像学表现缺乏特异性。白细胞介素-17(IL-17)作为一种促炎因子此前有研究显示可能在 NEC 发病中起到重要作用<sup>[4-5]</sup>。目前已有证据显示 IL-17 分泌可能影响慢性肠道疾病及 NEC 的细胞活性<sup>[5]</sup>。基于以上报道及笔者前期的少量随访,本研究提出假说:IL-17 可能可作为 NEC 诊断或预后判断的一个预测因素之一。笔者对此开展了一项回顾性研究探讨 IL-17 预测 NEC 患者 60 d 病死率的意义,同时探讨 IL-17 是否对不同的治疗患者(内科治疗组及外科治疗组)具有不同的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性纳入 2010 年 1 月到 2015 年 1 月被诊断为 NEC 随后接受了内科或手术治疗的早产儿。观察指标为出生后 60 d 病死率。NEC 1、2 期采用 Bell 分级标准修改版根

据典型临床表现和影像学依据确定<sup>[6]</sup>。

**1.2 治疗方案** 不同的治疗手段往往与不同的病情有关,例如,外科治疗组患者可能比内科治疗组病情更重,因此为了利于探讨不同患者间 IL-17 水平,按治疗方案差异分为以下两个亚组。内科治疗组:患儿严格按照非手术治疗的方案执行管理;外科治疗组:患儿在术中确诊。手术指征包括:肠穿孔和/或保守治疗后病情继续恶化。手术商议对研究观察者进行施盲。

**1.3 人口学及临床变量** 评估的人口学变量包括:出生体质量、胎龄、1 分钟及 5 分钟 Apgar 评分、NEC 诊断时年龄。有关 NEC 的关键临床数据包括:动脉导管未闭、布洛芬使用、激素使用、抗生素使用、机械通气、诊断 NEC 前使用升压药。

**1.4 实验室指标** 评估的实验室指标(系统治疗前)包括:血清 IL-17、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数、白细胞计数、血培养。对于外科治疗组患儿手术前后对比,取术前 6 h 变量。

**1.5 血清 IL-17 检测** 采用化学发光免疫测定法检测血清 IL-17 水平,临界值根据说明书设为 70 pg/mL。凡是罹患败血症的患儿均常规检测血清 IL-17。

**1.6 统计学处理** 利用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分

析。非正态分布持续变量采用均数描述,分类变量采用绝对和相对频率。采用多元回归分析探讨影响 60 d 病死率的相关变量。曲线下面积(ROC)采用 95%可信区间(95%CI)描述。ROC 临界值以满足敏感度和特异度均达 95%CI。*t* 检验检测内科治疗组和外科治疗组间对数转换的 IL-17 水平。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 研究对象病死率分析** 85 例 NEC 患儿中 17 例(20%)患儿在 60 d 内死亡,基线特征见表 1。35 例(41%)患儿接受了手术治疗。至诊断 NEC 到手术的中位数时间为 1 d(0~8 d)。内科治疗组 60 d 病死率 10%(5/50),外科治疗组为 34%(12/35)。内科治疗组中,2 例死于多器官功能障碍综合征(MODS),2 例死于进展性的 NEC,1 例死于消化道出血。外科治疗组中,6 例死于进展性的 NEC 及 MODS,4 例死于败血症,2 例死于消化道出血。

**2.2 血清 IL-17 与 60 d 病死率的相关性** IL-17 水平与 60 d 病死率显著相关( $OR\ 1.38;95\%CI:1.14\sim1.67;P=0.001$ ),见表 2。

**2.3 血清 IL-17 与治疗方式的相关性** 外科治疗组诊断 NEC 时的中位数 IL-17 水平(2 625 pg/mL,27~7 500 pg/mL)较内科治疗组(126 pg/mL,5~7 500 pg/mL)明显升高( $P < 0.01$ )。外科治疗组中,患儿在诊断 NEC 时和手术期间的 IL-17 水平无明显差异(四分位数 0.542; $P=0.052$ ),后者仅比前者稍微下降。ROC 分析对比在诊断 NEC 时显示外科组与内科组 IL-17 的区别。AUC 为 0.82(95%CI:0.74~0.90),当临界点到达 1 783 pg/mL 时,IL-17 的敏感度达到 90.5%,特异度为 59.2%。

**2.4 血清 IL-17 与血小板计数的相关性** 血小板计数相关分

析见表 2。发病时血小板计数( $OR\ 0.44;P < 0.01$ )为 60 d 病死率的另一项预测指标。ROC 分析比较生存与死亡患者的区别,AUC 在血小板计数项目为 0.75(95%CI:0.64~0.87),而在 IL-17 为 0.76(95%CI:0.66~0.86)。多元回归分析显示,IL-17 预测 60 d 后病死率不依赖于血小板计数影响,IL-17 的 OR 值为 1.36(95%CI:1.11~1.67; $P=0.004$ )。

**表 1 NEC 外科治疗组及内科治疗组人口学及临床特征分析**

项目	外科治疗组 (n=35)	内科治疗组 (n=50)
男[n(%)]	17(49)	28(56)
双胞胎[n(%)]	11(31)	12(24)
出生时体质量(g) <sup>a</sup>	1 000(700~4 100)	940(700~2 530)
胎龄(周) <sup>a</sup>	31(28~35)	32(28~37)
诊断时年龄(d) <sup>a</sup>	16(2~109)	14(1~90)
1 分钟 Apgar <sup>a</sup>	8(2~9)	8(2~9)
5 分钟 Apgar <sup>a</sup>	9(6~10)	9(4~10)
5 分钟 Apgar<5 分[n(%)]	5(10)	3(5)
消化道出血[n/n(%)]	15/35(43)	19/50(38)
动脉导管未闭[n/n(%)]	16/35(46)	21/50(42)
动脉导管结扎术[n/n(%)]	6/34(18)	2/50(3)
激素治疗[n/n(%)]	7/31(23)	16/47(35)
抗生素治疗 <sup>b</sup> [n/n(%)]	21/34(62)	17/48(35)
机械通气 <sup>b</sup> [n/n(%)]	12/35(34)	6/50(12)
无创呼吸机 <sup>b</sup> [n/n(%)]	12/35(34)	22/50(43)
使用升压药 <sup>b</sup> [n/n(%)]	12/35(24)	4/50(3)
血培养阳性 <sup>b</sup> [n/n(%)]	8/31(26)	13/45(29)

<sup>a</sup>:中位数;<sup>b</sup>:诊断时。

**表 2 外科治疗组和内科治疗组在 NEC 诊断时的实验室指标**

项目	外科治疗组		内科治疗组	
	死亡	存活	死亡	存活
IL-17(pg/mL) <sup>a</sup>	3 763(218~7 500)	2 382(26.8~7 500)	658(127~7 500)	155(5~7 500)
白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	12.22(1.79~23.80)	8.07(1.80~36.70)	8.73(1.60~23.80)	11.0(2.09~63.69)
血小板计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	132.0(13.0~332.0)	230.5(34.0~695.0)	138.5(17.0~332.0)	248.0(22.0~737.0)
C 反应蛋白(mg/L) <sup>a</sup>	4.26(0.33~9.21)	5.05(0.20~23.20)	2.09(1.10~9.21)	0.98(0.02~11.89)
血培养阳性[n/n(%)]	5/15(33)	6/29(21)	1/5(20)	16/53(30)

<sup>a</sup> 中位数。

**表 3 60 d 病死率预测因素**

项目	OR	95%CI	P
出生体质量	0.63	0.25~1.57	0.324
胎龄	0.92	0.77~1.10	0.354
诊断时年龄	0.76	0.51~1.14	0.186
使用抗生素	0.95	0.35~2.58	0.914
机械通气	3.40	0.92~12.55	0.066
无创呼吸机	1.49	0.43~5.17	0.532
使用升压药	3.72	1.03~13.43	0.044
IL-17	1.38	1.14~1.67	0.001
血小板计数	0.44	0.28~0.69	<0.001
白细胞计数	0.93	0.61~1.41	0.719
C 反应蛋白	1.25	0.97~1.61	0.088
血培养阳性	1.22	0.41~3.60	0.723

**2.5 血小板计数与治疗方式的相关性** 内科治疗组(238  $\times 10^9/L$ ;范围:17~737;)诊断 NEC 时的血小板计数与外科治疗组(182  $\times 10^9/L$ ;范围:13~695; $P < 0.154$ )相比无明显升高( $P < 0.154$ )。为区别外科组与内科治疗组在诊断时血小板计数,经分析显示 AUC 为 0.585(CI:0.47~0.70)。IL-17 与血小板计数在预测是否需手术治疗的 AUC 值上差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.6 其他变量与 60 d 病死率的相关性** NEC 诊断时使用了升压药与 60 d 病死率显著相关( $OR=3.72;95\%CI:1.03\sim13.43;P=0.044$ ),见表 3。其他因素如胎龄、出生时体质量、诊断时年龄、存在动脉导管未闭、白细胞计数、CRP 水平、诊断时血培养、抗生素治疗、机械通气未显示与病死率相关。

**3 讨 论**

此前有关 IL-17 预测 NEC 患儿预后的研究较少,本研究一定程度上弥补了该领域的相对匮乏。探讨促炎因子在 NEC

中的作用,有助于增进对发病机制的理解,更有助于为今后作为候选诊断及疗效评价指标之一的临床转化提供理论依据。目前在各类肠壁相关炎症中筛选出来的促炎因子包括 IL-18、IL-12、IL-8、IL-1 $\beta$ 、IL-22、IL-17 等<sup>[7]</sup>,其中 IL-17 在近年的动物实验中新近发现,且先前已有研究显示术前 IL-17 水平与重症 NEC 患儿预后显著相关<sup>[8]</sup>。本研究小组近年对一些病例治疗前后进行了相关白细胞介素(IL-6、IL-8、IL-17)的监测及病情随访,并初步了解到其可能的临床应用价值。本研究是对前期观察后形成假说(IL-17 可能可预测 NEC 患儿预后)后的检验。本研究显示,IL-17 与 NEC 患儿 60 d 病死率直接相关。

本研究结果与 Harris 等<sup>[8]</sup>相反,该研究显示 IL-17 与 NEC 病例短期预后无显著相关。值得注意的是,不同的 IL-17 检测时的样本来源,可能是本研究与该研究结果相反的可能原因之一。如标本来源于组织与来源于血清可能导致不一样的结果。Harris 等的该项研究在收集标本时采取的是坏死组织边缘带,可能无法较好地反映真实的肠壁组织构成。NEC 病变组织黏膜斑片状或大片坏死,使得采集血清标本更能反映疾病在免疫指标所涵盖的实际范围。

本研究另一个重要发现是 NEC 患儿血小板计数也与其 60 d 病死率直接相关。该结果与此前的研究中诊断 NEC 3 d 内出现血小板减少可能提示预后不良相似<sup>[9]</sup>。尽管本研究未对血小板计数进行系统的连续检测,但本研究提示严重的血小板减少结合影像学及其他相关的检测指标(如 IL-17 明显升高)时,考虑可作为进行开腹手术的指征。

本研究还发现手术组较内科治疗组预后更差,这可能因为手术患儿多病情较重有关,也可能是由于治疗过程中如出现并发症时使用药物(如伴休克时使用升压药)可进一步对内脏血流造成影响。Blakely 等<sup>[10]</sup>发现发病时需使用升压药 NEC 患儿 60 d 病死率显著增加。但本研究在单因素分析时发现升压药仅与病死率显示了较弱的相关性,未能进一步筛选进入校正后的多元回归分析。

尽管本研究为回顾性研究且样本量较小,但仍为 NEC 患儿在病情监测上尝试探讨了较新的免疫指标作为预测因素的可能性。本研究提示不管是手术还是内科治疗,IL-17 对其都具有重要的诊疗指导意义,且 IL-17 还可对难以选择治疗方式的患儿起到重要的参考价值。将来应设计更大的样本及前瞻性的队列研究对 IL-17 进行进一步研究,探讨其在 NEC 患儿中的临床检测价值。

## 参考文献

[1] Lin P W, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis[J]. Lancet,

(上接第 4665 页)

[11] Hu Y, Fang JY, Xiao SD. Can the incidence of gastric cancer be reduced in the new century? [J]. J Dig Dis, 2013,14(1):11-15.

[12] Ezo Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer[J]. Gastroenterology, 2011,141(6):2017-2025.

[13] 付明生,潘淑贤,许兰涛. 高频超声胃镜对早期胃癌的诊断价值[J]. 中华临床医师杂志, 2012,6(12):3448-3449.

2006(368):1271-1283.

[2] Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, et al. Deaths in pre-term infants: changing pathology over 2 decades[J]. J Pediatr, 2012,160(1):49-53.

[3] Choo S, Papandria D, Zhang Y, et al. Outcomes analysis after percutaneous abdominal drainage and exploratory laparotomy for necrotizing enterocolitis in 4 657 infants [J]. Pediatr Surg Int, 2012,27(7):747-753.

[4] Hanson LA, Silfverdal SA. The mother's immune system is a balanced threat to the foetus, turning to protection of the neonate[J]. Acta Paediatr, 2009,98(2):221-228.

[5] Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17(Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012,18(1):180-186.

[6] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria [J]. Pediatr Clin North Am, 1986,33(1):179-201.

[7] Maheshwari A, Schelonka RL, Dimmitt RA, et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants[J]. Pediatr Res, 2014,76(1):100-108.

[8] Harris MC, D'Angio CT, Gallagher PR, et al. Cytokine elaboration in critically ill infants with bacterial sepsis, necrotizing enterocolitis, or sepsis syndrome: correlation with clinical parameters of inflammation and mortality [J]. J Pediatr, 2005,147(4):462-468.

[9] Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis[J]. J Perinatol, 2005,25(1):14-20.

[10] Blakely ML, Lally KP, McDonald S, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network[J]. Ann Surg, 2005,241(6):984-989.

(收稿日期:2016-03-05 修回日期:2016-06-19)

[14] 韩蕊君,李凤华,刘永华,等. 口服胃肠超声造影评价尿毒症患者胃肠动力及胃壁形态改变[J]. 中国医学影像学杂志, 2012,20(4):286-289.

[15] 朱继红,陈英红,文珂,等. 胃肠超声造影与 X 线钡餐检查对消化性溃疡的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2015,25(8):67-69.

[16] 汪军虎. 胃癌采用双超声造影进行术前 T 分期的准确性分析[J]. 实用癌症杂志, 2015,30(10):1521-1523.

(收稿日期:2016-04-02 修回日期:2016-05-15)